



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 48 438 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 199 48 438.4
⑳ Anmeldetag: 8. 10. 1999
㉔ Offenlegungstag: 7. 6. 2001

⑤① Int. Cl. 7:
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/495
// (C07D 487/04,
235:00,239:00,241:00)

DE 199 48 438 A 1

⑦① Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑦② Erfinder:
Gerlach, Matthias, Dr., 63636 Brachtal, DE; Maul,
Corinna, Dr., 52070 Aachen, DE

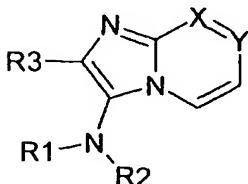
⑤⑥ Entgegenhaltungen:
S.Sugiura, S.Inoue, T.Goto, Yakugaku Zasshi 1970
90(4), 431-435 als Chemical Abstract 1970, Vol.73
No.45460y;
H.Bienayme, K.Bouid, Angew. Chem. 1998, 110,
2349
-2353;
R.C.Varma, D.Kumar, Tetrahedron Letters 1999, 40,
7665-7669. Es wird daraufhingewiesen, daß die In-
ternetpublikation dieses Artikel in Tetrahedron
Aler ca. 4-6 Wochen vor dem Erscheinen des Heftes
war;
M.H.Fisher, A.Lusi, J. Med. Chem. 1972, 15, 982-
985;

Y.Rival, G.Grassy, G.Michel, Chem. Pharm. Bull.
1992, 40, 1170-1176;
A.Gueiffier, S.Mavel M.Lhassani, A.Elhakmaoui, R.
Snoeck, G.Andres, O.Chavignon, J.-C. Teulase, M.
Witvrouw, J.Balzarini, E.De Clercq, J.-P.Chapat,
J.Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112;
J.J.Kaminski et al., J.Med Chem. 1987, 30, 2031-
2046;
L.Almirante, A.Mugnaini, P.Rugarli, A.Gamba, E.
Zefelippo, N.Da Toma, W.Murmann, J. Med. 1969,
12,
122-126;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Bicyclische Imidazo-3-aminderivate
⑤⑦ Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



I

in Form der Basen oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen
Salze und Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff minde-
stens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen
Formel I in Form der Base oder eines pharmazeutisch ak-
zeptablen Salzes.

DE 199 48 438 A 1

DE 199 48 438 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte bicyclische Imidazo-3-amine und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

- 5 Für einzelne Verbindungen aus der Klasse der Imidazo-3-amine sind interessante pharmakologische Eigenschaften bekannt. So werden bestimmte Imidazo[1,2-a]pyridine als den Blutdruck senkende Wirkstoffe (GB-B-1,135,893), als Antihelminthika und Antimykotika (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) und als antisekretorische Wirkstoffe zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (EP-A-0 068 378) beschrieben. Eine Wirkung einzelner Imidazopyridine gegen entzündliche Erkrankungen insbesondere des Magens beschreiben auch EP-A-0 266 890 und J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046. Weitere, für einzelne Vertreter aus der Klasse der Imidazo-3-amine beschriebene pharmakologische Wirkungen sind antibakterielle Eigenschaften (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), antivirale Eigenschaften (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) sowie die Wirkung als Benzodiazepin-Rezeptor Antagonist (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

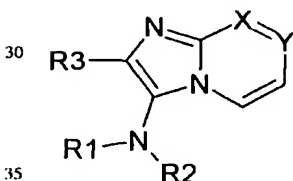
- Angesichts dieser interessanten Wirkungen wurden in der Vergangenheit verschiedene Vertreter aus der Klasse der substituierten Imidazo-3-amine synthetisiert.

- Insbesondere wurde versucht, die Zahl der verfügbaren substituierten Imidazo-3-amine durch kombinatorische Syntheseverfahren zu vergrößern. So beschreiben C. Blackburn et al. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472 eine Dreikomponenten-Festphasensynthese zur Herstellung von Imidazo-3-aminen und in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 eine Dreikomponenten-Kondensation zur Parallelsynthese von Imidazo-3-aminen. Ähnlich der letztgenannten Reaktion ist die in von K. Groebke et al. in Synlett 1998, 661-663 publizierte Synthese. Eine Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von Imidazo-3-aminen, mit der auch vereinzelt Imidazo-5-amine hergestellt wurden, beschreiben auch H. Bienayme und K. Bouzid in Angew. Chem, 1998, 110 (16), 2349-2352.

Die gemäß dem Stand der Technik mögliche Variationsbreite der Substituenten am Amino-Stickstoff und in der 2-Position des Imidazolrings war jedoch begrenzt.

- Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, weitere bicyclischen Imidazo-3-amine, und diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

Gegenstand der Erfindung sind daher bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



I

- 40 worin

X und Y CH oder N bedeuten mit der Maßgabe, daß X und Y nicht gleichzeitig N bedeuten,

R¹ tert-Butyl, (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder CH₂R^a, wobei R^a für Wasserstoff, OH, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl, CO(OR') (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl), PO(OR')₂ (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl) oder Si(R^aR^bR^c) (mit R^a, R^b, und R^c jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₄-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

- R² Wasserstoff, COR^b, wobei R^b für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht, CH₂CH₂CO(OR^c), wobei R^c für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH₂Phenyl, CH₂CH₂R^d, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e, wobei R^e für C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₃-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, bedeutet,

- R³ Methyl, Ethyl, tert-Butyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, gegebenenfalls einfach substituiert in 3-, 5- oder 6-Position oder gegebenenfalls mehrfach substituiert in 4-Position und zusätzlich in 2- und/oder 3- und/oder 5- und/oder 6-Position, Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Naphtyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, gegebenenfalls substituiertes Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furan, gegebenenfalls substituiertes Thiophen, gegebenenfalls substituiertes Anthracen, gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder gegebenenfalls substituiertes Chinolin bedeutet, mit der Maßgabe, daß R³ nicht n-Propyl, Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl oder in 3-Position mit einer Carbonsäureamid-Gruppe monosubstituiertes Phenyl bedeutet, wenn R¹ t-Butyl, n-Propyl, n-Butyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl, Cyclohexyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), monosubstituiertes Phenyl, 2,6-Dimethylphenyl oder Benzyl bedeutet und gleichzeitig R² Wasserstoff oder -CO(Methyl) bedeutet, in Form der Basen oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind dabei solche Verbindungen, bei denen R² Wasserstoff bedeutet, R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, Cyclohexyl, CH₂CO(OMethyl), 2,6-Dimethylphenyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl, tert-Butyl oder n-Butyl und R³ ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-

DE 199 48 438 A 1

fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl oder 2-(Trifluormethyl)-phenyl.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß bicyclische Imidazo-3-amine ausgewählt aus der Gruppe

(6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin, 5

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin,

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin,

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,

[5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino]-essigsäuremethylester, 10

(2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,

(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,

3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,

Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,

[(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-phosphonsäurediethylester, 15

tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,

(2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin,

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amine, tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,

tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin, 20

oder [2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin.

Soweit die erfindungsgemäßen bicyclischen Imidazo-3-amine optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die Enantiomeren dieser Verbindungen und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I, in der R¹ bis R³, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, in Form der Base oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen, vorzugsweise der Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Furmarinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure oder insbesondere der Salzsäure. 25

Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur potentielle Wirkstoffe für die im Stand der Technik genannten Indikationen sind, sondern auch analgetische Wirkung zeigen. 30

Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe

(6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amine,

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin, 35

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,

2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,

[5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,

(2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin, 40

(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,

3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,

Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,

[(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-phosphonsäurediethylester,

tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin, 45

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,

(2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin,

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amine,

tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,

tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin 50

oder [2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin, oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Verbindungen.

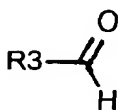
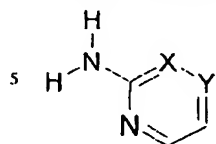
Zur Herstellung entsprechender Arzneimittel werden neben mindestens einem erfindungsgemäßen Wirkstoff Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Wirkstoffe in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe verzögert freisetzen. 60

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in der Weise, daß man Amidine mit der allgemeinen Formel II, insbesondere 2-Aminopyridin, 2-Aminopyrazin und 2-Aminopyrimidin-derivate, die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Ketonen oder vorzugsweise Aldehyden III und Isonitrilen IV in Gegenwart von 20%-iger Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umsetzt. R¹ bis R³, X und Y haben dabei die oben für Verbindungen der 65

DE 199 48 438 A 1

Formel I angegebene Bedeutung.



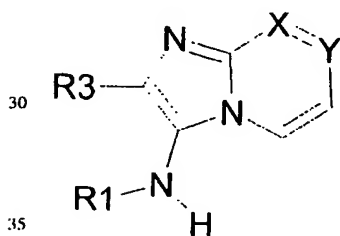
II

III

IV

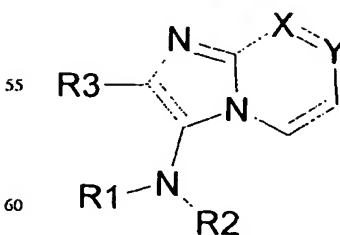
15 Für einen problemlosen Ablauf der Reaktion ist es dabei wesentlich, daß die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin II, Aldehyd oder Keton III und Isonitril IV zugegeben werden. Vorzugsweise werden die Reaktionen in Dichlormethan bei einer Temperatur von vorzugsweise 0°C bis 40°C, insbesondere bei einer Temperatur von 10°C bis 20°C durchgeführt.

20 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R² nicht Wasserstoff bedeutet, werden die in der zuvor beschriebenen Reaktion entstehenden Verbindungen Ia, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst wurden, je nach gewünschtem Endprodukt mit einer Verbindung R²Hal, wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder Säurechlorid, oder einem gegebenenfalls substituierten Isocyanat R^eNCO in Gegenwart eines Morpholin-Harzes (z. B. Polystyrol-Morpholin der Firma Argonaut) in Dichlormethan innerhalb von 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt:



Ia

- 40
- 45
- 1.) R²Hal oder R^eNCO
polymergebundenes Morpholin; DCM, T = 10-40°C, 12-24h
 - 2.) polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)amin



I

65 Die überschüssigen Reagentien werden anschließend durch Filtration über eine Schicht mit polymergebundenem Tris(2-aminoethyl)amin (Hersteller: Novabiochem) oder 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Filtrat vorzugsweise in einer Vakuumzentrifuge aufkonzentriert. Das gesamte Ver-

DE 199 48 438 A 1

fahren läßt sich ohne weiteres auch in einer automatisierten Syntheseanlage durchführen.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich alternativ auch Trimethylsilan in wässriger Lösung. 5

Beispiele 10

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

Die Synthese der erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark nach folgender allgemeiner Synthesevorschrift:

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 in den auf 15°C temperierten Reaktorblock gestellt. Roboter 2 pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu: 15

- 1) 1 ml einer 0,1 M Amidin-Lösung + 20% HClO₄ in Dichlormethan 20
- 2) 0,5 ml einer 0,3 M Aldehyd-Lösung in Dichlormethan
- 3) 0,575 ml einer 0,2 M Isonitril-Lösung in Dichlormethan

Das Reaktionsgemisch wurde bei 15°C in einem der Rührblöcke 660 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1 ml Dichlormethan und 200 µl Wasser gespült. 25

Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer mit 3 ml einer 10%igen NaCl-Lösung und 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Im Spin-Reaktor wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde das Reaktionsgemisch erneut mit 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. 30

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell erworben. Jede Substanz wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert. 35

Beispiel 1

(6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-amine (1)

Verbindung 1 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Pyridin-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 321,43; gefundene Masse M - H = 320,4 (ESI-MS) 40

Beispiel 2 45

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amine (2)

Verbindung 2 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Furfurylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 310,40; gefundene Masse M - H = 309,4 (ESI-MS) 50

Beispiel 3

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin (3)

Verbindung 3 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Cyclohexancarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 327,48; gefundene Masse M - H = 326,5 (ESI-MS) 55

Beispiel 4

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-amin (4)

Verbindung 4 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 2,6-Dimethylphenylisonitril-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Furfurylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. 60

Berechnete Masse 303,37; gefundene Masse M + H = 304,4 (ESI-MS)

DE 199 48 438 A 1

Beispiel 5

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-essigsäuremethylester (5)

5 Verbindung 5 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Methylisocyanat-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Furfurylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 272,27; gefundene Masse M + H = 273,4 (ESI-MS)

10

Beispiel 6

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-essigsäuremethylester (6)

15 Verbindung 6 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Methylisocyanat-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Cyclohexylcarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 288,35; gefundene Masse M + H = 289,4 (ESI-MS)

Beispiel 7

20 [5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino]-essigsäuremethylester (7)

Verbindung 7 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Methylisocyanat-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

25 Berechnete Masse 220,23; gefundene Masse M + H = 221,3 (ESI-MS)

Beispiel 8

(2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin (8)

30

Verbindung 8 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid (0.2 M, DCM), 0.500 ml Pyridin-4-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 323,44; gefundene Masse M + H = 324,4 (ESI-MS)

35

Beispiel 9

(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethylimidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin (9)

40 Verbindung 9 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid (0.2 M, DCM), 0.500 ml Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 260,39; gefundene Masse M + H = 261,4 (ESI-MS)

Beispiel 10

45 3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol (10)

Verbindung 10 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 281,36; gefundene Masse M + H = 282,3 (ESI-MS)

50

Beispiel 11

Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (11)

55 Verbindung 11 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml n-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2,3-Dichlorbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 335,24; gefundene Masse M + H = 335,4 (ESI-MS)

60

Beispiel 12

[(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-phosphonsäurediethylester (12)

65 Verbindung 12 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Diethylisocyanomethylphosphat-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 375,41; gefundene Masse M - CH₃ + H = 360,2 (ESI-MS)

NMR, ¹³C-Verschiebungen, 2 \times CH₃, δ = 16,35; 16,43 ppm. 3 \times CH₂, δ = 42,5; 44,56; 62,33 ppm. 13 \times C_{arom.}, δ =

DE 199 48 438 A 1

111,88; 117,365; 122,77; 124,41; 124,8; 124,96; 126,95; 127,61; 128,71; 128,99; 133,78; 136,04; 141,56 ppm.

Beispiel 13

tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (13)

5

Verbindung 13 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml tert.-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml tert.-Butylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 245,37; gefundene Masse M + H = 246,2 (ESI-MS)

10

Beispiel 14

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin (14)

Verbindung 14 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml n.-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 280,38; gefundene Masse M + H = 281,3 (ESI-MS)

15

Beispiel 15

(2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin (15)

20

Verbindung 15 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 2,6-Dimethylphenylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

25

Berechnete Masse 344,42; gefundene Masse M + H = 345,4 (ESI-MS)

Beispiel 16

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amine (16)

30

Verbindung 16 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml n-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 280,38; gefundene Masse M + H = 281,3 (ESI-MS)

35

Beispiel 17

tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin (17)

Verbindung 17 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml tert.-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Pyridin-3-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 267,34; gefundene Masse M + H = 268,3 (ESI-MS)

40

Beispiel 18

tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (18)

45

Verbindung 18 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminochinolin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 203,29; gefundene Masse M + H = 204,3 (ESI-MS)

50

Beispiel 19

[2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin (19)

55

Verbindung 19 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutyl-isocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Pyrrol-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 311,43; gefundene Masse M + H = 312,4 (ESI-MS)

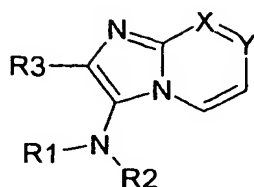
60

Patentansprüche

1. Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,

65

DE 199 48 438 A 1



I

worin

X und Y CH oder N bedeuten mit der Maßgabe, daß X und Y nicht gleichzeitig N bedeuten,
 R¹ tert-Butyl, (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R
 = 4-Morpholino) 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder CH₂R^a, wobei R^a für Wasserstoff, OH, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt
 oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl, CO(OR') (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigt
 C₁-C₄-Alkyl), PO(OR')₂ (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl) oder
 Si(R^xR^yR^z) (mit R^x, R^y, und R^z jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₄-C₈-
 Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

R² Wasserstoff, COR^b, wobei R^b für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht,
 CH₂CH₂CO(OR^c), wobei R^c für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes
 Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-
 Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH₂Phenyl, CH₂CH₂R^d, wobei R^d für gegebenenfalls
 substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e, wobei R^e für C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-Cyclo-
 alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, bedeutet

R³ Methyl, Ethyl, tert-Butyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, gegebenenfalls einfach substituiert in 3-, 5- oder 6-Position
 oder gegebenenfalls mehrfach substituiert in 4-Position und zusätzlich in 2- und/oder 3- und/oder 5- und/oder 6-Posi-
 tion, Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Naphtyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, gegebenenfalls substi-
 tuiertes Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furan, gegebenenfalls substituiertes Thiophen, gegebenenfalls substi-
 tuiertes Anthracen, gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder gegebenenfalls substituiertes Chinolin bedeutet,
 mit der Maßgabe, daß R³ nicht n-Propyl, Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl oder in 3-Position mit einer Carbon-
 säureamid-Gruppe monosubstituiertes Phenyl bedeutet, wenn R¹ tert-Butyl, n-Propyl, n-Butyl, 1,1,3,3-Tetramethyl-
 butyl, Cyclohexyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), monosubstituiertes Phenyl, 2,6-Dimethylphenyl oder Benzyl
 bedeutet und gleichzeitig R² Wasserstoff oder -CO(Methyl) bedeutet, in Form der Basen oder von pharmazeutisch
 akzeptablen Salzen.

2. Bicyclische Imidazo-3-amine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R² Wasserstoff bedeutet,
 R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, Cyclohexyl, CH₂CO(OMethyl), 2,6-Dimethylp-
 phenyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl, tert-Butyl oder n-Butyl und

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl,
 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromp-
 phenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-
 Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-
 fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl.

3. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um

(6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-amin,
 (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amine,
 (2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin,
 (2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-amin,
 (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,
 (2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,
 [5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
 (2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,
 (1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-amin,
 3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl)-phenol,
 Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-amin,
 [(2-Phenyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-phosphonsäurediethylester,
 tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-amin,
 Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-amin,
 (2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl]-amin,
 Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-amine,
 tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-amin,
 tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-amin oder
 [2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,
 handelt.

4. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I ge-
 gemäß Anspruch 1, in der R¹, R², R³, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in Form der Base
 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes.

DE 199 48 438 A 1

5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe

- (6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
 (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amine,
 (2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin, 5
 (2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
 (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,
 2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,
 [5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
 (2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin, 10
 (1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
 3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
 Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
 [(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-phosphonsäurediethylester,
 tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin, 15
 Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
 (2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin,
 Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amine,
 tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
 tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin, 20
 [2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,
 oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Verbindungen enthält.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -